

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と

情報提供についての研究

(H28-新興行政-一般-001)

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 修一

平成30(2018)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究 -----	1
池田 修一（信州大学医学部附属病院難病診療センター 特任教授）	
II. 分担研究報告	
1. 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状の実態調査とアンケートによる予後調査 -----	5
池田 修一（信州大学医学部附属病院難病診療センター）	
2. 東北大学病院神経内科における診療実態 -----	8
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科）	
3. 子宮頸がんワクチン接種後に神経症状を呈した患者の当院における診察状況 -----	9
桑原 聡（千葉大学医学部神経内科）	
4. 関東地方における実態調査と診療，子宮頸がんワクチン接種後の脳障害と脳血流画像の対比、頭痛の 機序の解明と治療 -----	10
平井 利明（帝京大学医学部附属溝口病院神経内科）	
5. モデルマウスを用いた子宮頸がんワクチン接種後の神経障害の病態解析 -----	12
中島 利博（東京医科大学医学部医学総合研究所）	
6. HLA genotyping：HLA 対立遺伝子と子宮頸がんワクチン接種後副反応との関連解析 -----	14
太田 正穂（信州大学医学部内科学第2）	
7. 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する精神医学的研究 -----	18
本田 秀夫（信州大学附属病院子どものこころ診療部）	
8. 子宮頸がんワクチン接種後の体調不良：2017年度当科受診例のまとめ -----	21
楠 進（近畿大学医学部神経内科）	
9. 子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴および治療法の検討 -----	22
神田 隆（山口大学大学院医学系研究科神経内科学）	
10. 子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状と病態の解析、治療法の検討 -----	24
高嶋 博（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	26

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

平成29年度 総括研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究

研究代表者 池田修一 信州大学医学部附属病院難病診療センター 特任教授

研究要旨

子宮頸がん（HPV）ワクチン接種後副反応のわが国の実態をより正確に把握するために、厳格な診断基準を独自に作成して調査した。同ワクチン初回接種は2010年5月～2013年4月までの期間であり、症状発現は2010年10月～2015年10月までであった。特に2011年9月～2013年3月の期間に多く発生している傾向があった。2017年度に研究班全体の施設を新たに受診した患者は17名であったが、これらの患者の症状発現時期は2014年以前であった。したがって2015年10月以降、HPVワクチン接種後副反応と診断された新規患者は、国内で出ていないと推測される。同ワクチン接種後副反応患者60名の予後調査では、四肢の疼痛、振るえ、麻痺は半数以上で軽快していたが、疲労感、睡眠異常、月経障害の改善は乏しかった。HLA-class II 遺伝子の解析を80名に対して施行し、本副反応群50名、他の病態群30名、data-baseとの比較を行ったが、副反応群においてHLAの特定のgeno-typeとの相関関係を見出すことは出来なかった。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

池田 修一（信州大学医学部附属病院 特任教授）
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 教授）
桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院神経内科学 教授）
平井 利明（帝京大学医学部附属溝口病院神経内科 准教授）
中島 利博（東京医科大学医学部医学総合研究所 教授）
太田 正穂（信州大学医学部内科学第二 特任教授）
本田 秀夫（信州大学医学部附属病院子どものこころ診療部 准教授）
楠 進（近畿大学医学部神経内科 教授）
神田 隆（山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授）
高嶋 博（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科学 教授）

A．研究目的

本研究班では、i) 神経内科専門医から成る全国診療ネットワークを形成して、患者登録と詳しい実態調査を行う、ii) 病原性自己抗体と感受性遺伝子を含めた病態解明、特に脳障害とHLA geno-typeとの関連を明らかにする、iii) 血液浄化療法（免疫吸着）ステロイドパルス療法を含めた新規治療法の開発を行う、iv) 疾患モデルマウスを作成して、その病態解明を行う、の四項目を掲げた。

B．研究方法

HPVワクチン接種後副反応に関しては、診察希望のある患者さんをできるだけ速やかに診察して、個々の症状の発生時期と頻度を検討した（池田、青木、楠、神田）。特に脳症状がある患者では高次脳機能検査（WAIS-III、TMT試験）、脳SPECTを行い、発生機序を検討した（高嶋、桑

原、池田）。また、本病態における身体障害と精神障害の鑑別点を列挙した（本田）。新規治療法として、免疫吸着、ステロイドパルス療法を施行して、その効果を客観的指標で評価した。（桑原、高嶋、平井）。成因に関しては疾患感受性遺伝子の一候補としてHLA geno-typeと臨床像を対比した（高嶋、太田）。本病態の詳細を解析するために、C57BL6マウスにHPVワクチンを接種し、同時に百日咳毒素を投与して疾患モデルを作成した。このマウスの血液、脳脊髄液中の炎症関連物質の測定を計画した（中島）。

C．研究結果

・研究代表者（池田修一）
(1) 2013年7月～2016年12月までの間にHPVワクチン接種後副反応疑いで当院を受診した162名の女性を改訂診断基準で検討した結果、確実例は30例、疑い例は42例であった。これら

の確実と疑いを含む診断例72例において、初回接種は13.6±1.6(11-19)歳、症状発現は14.4±1.7(12-20)歳で初回接種から症状発現までの期間は319.5±344.3(1-1532)日であった。また、ワクチン初回接種は2010年5月～2013年4月までの期間であり、症状発現は2010年10月～2015年10月までであった。さらに2017年度にHPVワクチン接種後副反応疑いで当院を受診した患者は21名であり、その中の11名が本ワクチン接種後の副反応と診断されたが、これら11名の症状発現時期は2014年2月以前であった。

- (2) ワクチン接種後副反応患者60名の予後調査では、四肢の疼痛、振るえ、麻痺は半数以上で軽快していたが、疲労感、睡眠異常、月経障害の改善は乏しかった。

・研究分担者(高嶋 博)

- (1) 本年度新規に受診した患者は4名。HPVワクチン接種後神経障害が疑われる新規患者の発生は平成27年度以降急に減少している
- (2) 2012～2017年にHPVワクチン接種後神経障害で受診した女性は42名であり、主な症状は頭部・四肢の疼痛、自律神経障害、四肢の運動麻痺、高次脳機能障害であった。
- (3) 皮膚生検では63%の被検者に表皮内神経密度の低下があり、74%で脳SPECT画像にて多発性の血流低下部位を認めた。
- (4) 免疫吸着を施行したが23名中13名で有意な治療効果があった。

・研究分担者(桑原 聡)

- (1) 本年度新規に受診した患者は2名。
- (2) 2015年3月～2017年10月までにHPVワクチン接種後神経障害で受診した女性は16名であり、自律神経機能検査では4名に体位性起立頻脈症候群(POTS)を、脳SPECT画像では10名に血流低下を、7名に高次脳機能検査にて処理速度の低下がみられた。
- (3) 免疫調整療法前後で評価した5名中4名で症状と脳SPECT画像の改善が得られた。

・研究分担者(平井利明)

- (1) 本年度新規に受診した患者は1名。
- (2) HPVワクチン接種後副反応疑いで、2014年3月～2017年10月の間に受診した患者は130名であり、70名が登録され、詳細な検査を受けた。この中の8名は痙攣、激しい不随意運動、呼吸停止などの理由で、24時間家族の監視が必要である。脳SPECTを施行した41名中38名で異常が見られ、特に前部帯状回の血流低下が高頻度に検出された。

・研究分担者(神田 隆)

- (1) 本年度新規に受診した患者は0名。
- (2) 2013年10月～2017年10月の間にHPVワクチン接種後副反応疑いで受診した女性は14名(本年度の新規患者は1名)この中の11名が難治性疼痛を訴え、9名が学校生活に支障があった。1名に免疫吸着を施行し、症状改善後中断したところ再発、以後定期的に免疫吸着を行うことで症状の寛解が維持されている。

・研究分担者(楠 進)

- (1) 本年度新規に受診した患者は3名。いずれの患者も症状発現に心因的要因の関与が疑われた。

・研究分担者(青木正志)

- (1) 本年度新規に受診した患者は1名。

・研究分担者(本田秀夫)

- (1) 2013年1月～2017年6月の間に国際誌に掲載されたHPVワクチン接種後副反応に関する文献を検討し、本病態に關与する精神医学的状态をi) HPVワクチン接種前からの精神医学的状态、ii) DSM-5の「身体症状及び関連症群」、iii) 症状発言を契機とした反応性精神疾患の3群として理解すべきと結論した。

・研究分担者(太田正徳)

- (1) HLA-class II 遺伝子の解析を80名に対して施行した。被検者への本研究のインフォームドコンセントとその採血は臨床医である池田が実施した。80名の内訳では本副反応群50名、他の病態群30名であり、これに加えてdata-baseとの比較を行ったが、HPVワクチン接種後副反応を呈した患者群において、HLAの特定のgeno-typeとの相関関係を見出すことができなかった。

・研究分担者(中島利博)

- (1) 疾患モデルマウスの作成に関しては、C57BL6マウスにHPVワクチンを接種し、その後百日咳毒素を追加投与することで脳障害を引き起こすマウス系が確立されており、このマウスの脳脊髄液中の炎症性サイトカインの解析を開始した。

D. 考察

HPVワクチン接種後の副反応と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。従来の本研究班の調査では子宮頸がんワクチン接種時期と同ワクチンの副反応が疑われて

いる症状の発現時期はかなり重複していた。また直近の1年以上の期間において、新規に副反応症状を呈している女性患者は殆どいないと推測される。一方、子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態は多彩であり、本病態と診断する際には他疾患との鑑別を慎重に行うことが重要である。HPV ワクチン接種後副反応の発現に關与する候補遺伝子としてHLA 遺伝子を検索したが、本遺伝子と同症状発現との関連は見出せなかった。

E. 結論

1. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態について、本研究班が把握している実態をまとめた。

2. 2015年10月以降、HPV ワクチン接種後副反応と診断された新規患者は、国内で出ていないと推測される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan. *Drug Saf*, 20:1219-1229, 2017.
- 2) 尾澤一樹、木下朋実、日根野晃代、池田修二. 子宮頸がんワクチンの接種後の末梢性交感神経障害の検討. *自律神経*, 54: 119-123, 2017.
- 3) 平井利明, 黒岩義之. 脳脊髄液減少症における脳脊髄液の動態. *神経内科*, 87: 277-283, 2017.
- 4) 黒岩義之、横田俊平、平井利明、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹. ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察 視床下部L1プロテインパチー仮説. *自律神経*, 54 (2): 96-108, 2017.
- 5) 荒田 仁、高嶋 博. 【内科診療に潜む脳炎・脳症】自己免疫性脳症を見極めるための神経徴候 (解説/特集). *日本内科学会雑誌*, 106(8):1542-1549, 2017.
- 6) 牧 美充、高嶋 博. 自己免疫性脳症のスペクトラムとびまん性脳障害の神経症候群 (総説). *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩*, 69(10):1131-1141, 2017.

- 7) 高嶋 博. Letter to the Editor *神経治療学*, 34(4): 472-473, 2017.
 - 8) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K: Human papilloma virus vaccination (HPV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPV. *自律神経*, 55 (1): 21-30 2018.
- #### 2. 学会発表
- 1) Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. New criteria of suspected adverse symptoms related human papillomavirus vaccination. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017). 16-21 September 2017. Kyoto, Japan.
 - 2) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. BIT's 8th World gene convention-2017. 13-15 November 2017. Macao, China.
 - 3) Hirai T, Kuroiwa Y, Nakane S, et al. Impaired homeostasis of the autonomic nervous system and radioisotope cisternoscintigraphic abnormality in Japanese females vaccinated against human papilloma virus. WCN 2017, Sep19, Kyoto.
 - 4) Nakajima T, Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, Nishioka K: A study on our novel murine model of Humanpapillomavirus-associated Neuroimmunopathic Syndrome (HANS). 国際自律神経学会 ISAN2017 (2017.8.30-9.2)名古屋
 - 5) 大西孝宏、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹: HPVワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) におけるoutbreak peakに関する検討. 第61回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2017.4.20-22) 福岡
 - 6) 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之、臼井千恵、横田俊平、中村郁郎、西岡久寿樹、中島利博: モデルマウスを用いたヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群の病態解析. 日本線維筋痛症学会 第9回学術集会 (2017.10.14-15) 大阪
 - 7) 荒田 仁、高嶋 博. Clinical analysis of Neurological symptoms in the patients with HPV vaccination. 第58回日本神経学会学術大会, 京都, 2017年9月18日
 - 8) 荒田 仁、高嶋 博. 子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の症状、病態、疫学についての

臨床的検討. 第35回日本神経治療学会総会,
大宮, 2017年 11月16日

- 9) 高嶋 博. 子宮頸がんワクチンに関連した自己免疫脳症. 第35回日本神経治療学会総会,
大宮, 2017年 11月18日
- 10) 高嶋 博. 身体表現性障害と鑑別になる自己免疫性脳炎の診断と治療の実際. 第22回
日本心身医療学会総会, 鹿児島, 2017年
11月12日
- 11) 高嶋 博. 日常診療によくみられる自己免疫脳症の診察ポイントと治療の実際. 第29回
日本神経免疫学会集会, 札幌市, 2017年
10月7日
- 12) Hiroshi Takashima. Autoimmune
encephalopathy and autonomic failure after
human papilloma virus vaccination in JAPAN.
ISAN2017・JSNR2017, September 1, 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状の実態調査とアンケートによる予後調査

研究分担者 池田 修一 信州大学医学部附属病院難病診療センター 特任教授
研究協力者 日根野 晃代 信州大学医学部附属病院難病診療センター 講師

研究要旨

HPVワクチン接種後副反応のわが国での実態を把握するために、ワクチン接種時期と症状発現時期、その後の予後について調査した。症状発現時期は2010年10月から2015年10月までで、その後の新規発症者はみられていない。また患者の予後調査においても、半数以上で症状が徐々に回復に向かってきているものと推測される。

A. 研究目的

子宮頸がん予防の HPV (human papilloma virus) ワクチン接種後に出現する様々な症状が報告されている。これらの病態解明、治療法の確立のためにはワクチン接種時期と症状発現時期、その後の症状の予後についての検討が必要である。

B. 研究方法

1. 2013年3月から2017年12月までの期間に、HPVワクチン接種後副反応を訴えて当院を受診した188例において、診断基準(論文1)で確実もしくは疑いと診断した83例のワクチン接種時期と症状発現時期を検討し、本年度の新規受診者と前年度までの受診者の比較をした。

2. 2013年3月から2016年3月までの期間に、HPVワクチン接種後副反応を訴えて当院を受診した130例中、診断基準の前提条件を満たし、除外項目を認めない99例にアンケート(表)を送付し、現在の状況を調査した。

3. HLA genotypingを目的に当院を受診した患者に対して研究目的を説明し、同意が得られた80名から採血を行った。

(倫理面への配慮)

上記研究は所属機関の倫理委員会の承認を得て、患者および家族への説明を行い同意のもと実施した。

C. 研究結果

1. 本年度(2017年4月から12月まで)当院を新規に受診した患者は24例であり、この中で診断基準において確実もしくは疑いと診断した例は12例(50%)であった。この12例の初回接種は2010年9月から2013年5月までの期間であり、症状発

現時期は2011年4月から2014年2月の期間であった(図)。

2. アンケートは99例中60例(60.6%)から回答を得た。同一症例でも改善している症状と悪化している症状が混在しており、回復している症状があるのは36例(60.0%)、悪化している症状があるのは16例(26.7%)、症状が不変であるのは30例(50.0%)であった。回復を選択せず悪化を選択した例は6例(10.0%)のみであった。疼痛、手足の振え、運動麻痺、学習障害は改善している例が多かったが、疲労感、感覚障害、睡眠障害、月経異常はあまり改善がみられなかった。日常生活状態では登校不能(外出困難)例は初診時38.4%にみられたが、アンケート調査時には18.3%まで低下していた。アンケート調査時に支障なしかまたは支障があるが普通の生活可能と回答したのは全体の65%であった。

HLA genotypingの結果は、太田正穂研究分担者の報告書に記載してある。なお本検査の結果は被検者に報告済みである。

D. 考察

1. 本年度の新規受診例もワクチン接種時期と症状発現時期は、前年度報告した初回接種2010年5月から2013年4月まで、症状発現時期は2010年10月から2015年10月までの期間にほぼ合致しており(図1)、2015年10月を最後に当院受診患者では新規の副反応発症例はみられていない。

2. 当院初診時と比べ、1年以上経過したアンケート調査時には症状が改善傾向であり、若干の症状はあるものの日常生活を送れる女性が増えている。また症状によって改善しやすいものと残存するものがあり、発現時期と回復に要する期間が症状によって異なる可能性が考えられる。

E. 結論

未だにワクチン接種後副反応を訴え、様々な医療機関を受診している女性がいるが、2015年10月を最後にその後新規発症は認めておらず、予後調査では当初に比べ改善傾向に向かっている女性が多くみられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan. Drug Saf. 20:1219-1229, 2017.

2) 尾澤一樹、木下朋実、日根野晃代、池田修一。子宮頸がんワクチンの接種後の末梢性交感神経障害の検討。自律神経, 2017; 54: 119-123.

2. 学会発表

1) Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. New criteria of suspected adverse symptoms related human papillomavirus vaccination. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017). 16-21 September 2017. Kyoto, Japan.

2) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. BIT's 8th World gene convention-2017. 13-15 November 2017. Macao, China.

H. 知的財産権の出願・登録状況

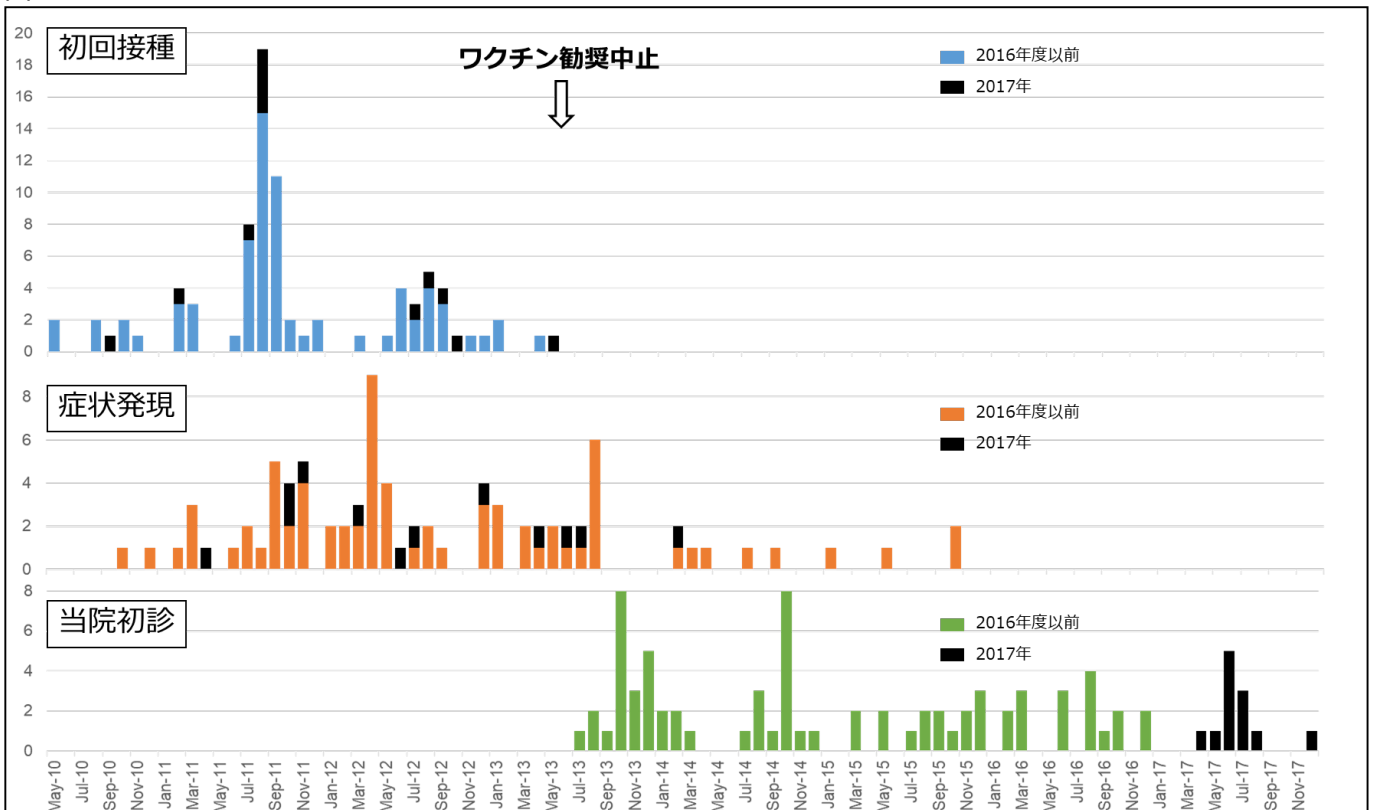
(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表. アンケート

- I. 患者氏名 () II. 接種ワクチン ()
- III. 初回接種日 平成 年 月 日 IV. 症状発現時期 平成 年 月頃
- V. 現在ある症状 (当てはまる症状を で囲んで下さい)
1. 長期に続く異様なだるさ、疲労・倦怠感
 2. 慢性の頭痛、特に起立または座位後
 3. 身体の広範な痛み、移動性関節痛、四肢の冷感
 4. 手足の振え
 5. 自律神経障害 (立ちくらみ、体位変換性頻脈、消化管運動異常：頻回の腹痛と下痢)
 6. 四肢の運動麻痺 (歩行障害を含む)
 7. 感覚障害 (四肢冷感、異常感覚、羞明)
 8. 睡眠障害 (入眠障害、過睡眠)
 9. 学習障害 (長文の読解不能、計算力低下、集中力低下)
 10. 月経異常 (無月経、過多月経)
- VI. 日常生活状態 (当てはまる状態を で囲んで下さい)
1. 支障なし
 2. 軽い支障はあるが、普通の生活ができています
 3. 杖歩行 (短距離歩行のみ、長距離歩行可能)
 4. 車イス生活
 5. 登校不能
 6. ベッド上生活
- VII. 治療内容 (過去に受けた治療を で囲んで下さい、重複可能)
1. ステロイドパルス療法
 2. 血液浄化療法 (免疫吸着療法)
 3. 薬物療法 (服用薬剤：)
 4. リハビリテーション)
 5. その他 ()
- VIII. 症状の回復または悪化状態
1. 回復 (具体的に：)
 2. 悪化 (具体的に：)
 3. 不変 (具体的に：)

図



厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

東北大学病院神経内科における診療実態

研究分担者 青木 正志 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

【目的】平成 29 年度における東北大学病院神経内科における子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われた患者の診療実績を調査する。またその病態を検索する。

【方法】上期間内に当科へ紹介となった子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑いの患者は 1 名であった。

【結果】平成 27 年度は 4 名の症例が外来受診された。平成 28 年度も 4 名が外来を受診されたが、平成 29 年度は 1 名であった。いずれも神経学的所見では明らかな異常は指摘できない。

【結語】継続して注意深い診療をしていく必要がある。

A. 研究目的

平成27年4月から「子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する治療法の確立と情報提供についての研究班」(池田班)に参加をして、当院婦人科と共にヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関となった。平成29年度の東北大学病院神経内科における子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われた患者の診療実績を調査する。また本病態の成因を検索する。

患者血清中の脳炎関連自己抗体を検出するためのELISAを用いたシステムを構築中であるが、採血や脳脊髄液検査の希望なし。

D. 考察

平成27年度は4名の症例が外来受診された。平成28年度も4名が外来を受診されたが、平成29年度は1名であった。いずれも神経学的所見では明らかな異常は指摘できない。また採血や脳脊髄液検査の希望なし。

B. 研究方法

平成28年1月1日から同年12月31日に当科へ紹介となった子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑いの患者は1名であった。

E. 結論

継続して注意深い診療をしていく必要がある。

(倫理面への配慮)

患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を行っている。

F. 健康危険情報

なし。

C. 研究結果

症例

17歳女性、12歳時に喘息で2か月の入院、以降食意不振および全身倦怠感があり、小児心身症の診断を受ける。その後ワクチン接種。2回目の接種の2か月後から意識消失発作が出現、3年前からは手足の痛みが出現し、全身に拡大し、臍以下の感覚脱失も伴うようになる。他院でワクチンとの関連が疑われ、mPSLパルス療法を2クール施行するも効果なし。他の神経疾患の可能性を疑われ当科へ紹介となる。神経学的所見および症状は短時間で変動し、再現性に乏しい。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に神経症状を呈した患者の当院における診察状況

研究分担者 桑原 聡 千葉大学医学部神経内科 教授

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後に脳神経障害を呈し当院を受診した患者について、診察・検査による評価および治療の現状を検討した。体位性起立頻拍症候群と高次機能検査、脳血流SPECTでの血流異常を比較的高頻度に認め、一部の症例で治療前後の変化を認めた。これらの所見が病態を反映しているかについて、同年代の正常対照および疾患対照との比較検討が必要である。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後にみられる神経障害は、症状が多彩かつ経過が長期にわたること、脳MRI異常、血清学的異常などの検査所見に乏しいことが、病態の把握をより困難なものにしている。子宮頸がんワクチン接種後に神経障害を呈した患者を自律神経機能、高次脳機能の面から評価するとともに、治療の現状と反応性について検討する。

B. 研究方法

2015年3月から2017年12月に、子宮頸がんワクチン接種後の多彩な症状を主訴に当科を受診した20名の患者のうち、他疾患が疑われた4名を除いた16名において、以下の各種検査を行った。

- 身体診察
- 生理学的検査：自律神経機能検査・神経伝導検査・痛み関連SEPなど
- 画像検査：脳MRI、脳血流SPECT(IMP-SPECT)
- 高次脳機能検査：WAIS-

また8症例では免疫学的治療（血液浄化法、免疫グロブリン療法）を行い、うち5症例で治療後に再度評価を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報に関する厳重な配慮を行った。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、当該研究についてホームページ上で公開し、研究を行った。

C. 研究結果

初診時年齢は、中央値 18 歳（範囲 16-21 歳）、初回ワクチン接種から症状出現まで中央値 14 ヶ月（範囲 0-46 ヶ月）であった。訴えた症状の内訳は、広範な疼痛（頭痛・四肢痛・移動性

の関節痛）が 11 例、易疲労・倦怠感が 9 例、睡眠障害および不随意運動がそれぞれ 8 例、学習障害が 7 例であった。

自律神経機能検査では、体位性起立頻拍症候群を 12 例中 4 例で、皮膚温低下と起立性低血圧をそれぞれ 2 例認めた。高次脳機能検査では 9 例中 7 例で処理速度の低下を認めた。脳 SPECT では 11 例中 10 例で血流低下が疑われたが、血流低下部位に一定の傾向は認められなかった。

免疫治療を行ない再評価しえた 5 例のうち、3 例で免疫治療後に何らかの症状改善があり、SPECT の脳血流低下の改善傾向が認められた。

D. 考察

子宮頸がんワクチン接種後に神経障害を呈する患者において脳血流低下、高次脳機能障害、自律神経機能異常を示唆する所見が認められ、一部は免疫治療後に変化が認められた。これらの所見が病態を反映しているかについては、同年代の正常対照および疾患対照との比較検討が必要である。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種に疼痛、高次脳機能障害を呈する患者には脳血流低下、高次機能障害、自律神経機能異常が存在する可能性がある。今後同年代の正常対照との比較検討を要する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

特記すべきことなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

関東地方における実態調査と診療、子宮頸がんワクチン接種後の脳障害と脳血流画像の
対比、頭痛の機序の解明と治療

研究分担者 平井利明 帝京大学医学部附属溝口病院神経内科 准教授

研究要旨

1. 子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者について、診療実態を明らかにする。
2. 子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者について、脳血流画像異常の特徴を明らかにする。
3. 子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者における、難治性頭痛の機序を推定する。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害を呈する患者について、(1)その診療実績を整理し、(2)脳血流画像異常を調査し、(3)頭痛の機序を推定すること。

B. 研究方法

(1)対象は2014年3月から2017年10月までに研究分担者の所属施設およびその関連施設に、子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われて受診し、研究分担者が実際に診療を行った患者。診断は西岡ら(2014)の基準を用いた。基礎疾患のあった患者、他疾患と診断された患者、30歳以上の患者などは除外して後方視的に調査した。(2)脳血流検査は、塩酸N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミンを投与、10歳代標準脳を対照とし、相対的血流低下部位を評価した。血流低下部位を明瞭化するため Stereotactic Extraction Estimation を用いて解析し、ピクセル数が50以下の小部位、脳表から深部の部位は除外した。(3)ワクチン後の副反応としての頭痛は脳脊髄液減少症に酷似する。このため、RIによる脳槽シンチグラフィーを用いて、髄液排出系に異常をきたしていないかを調べた。(倫理面への配慮)研究施設の倫理委員会の承認のもと、未成年の者には両親のいずれかの同意もとられた。

C. 研究結果

(1)受診した患者130名。居住地域は1都1道1府17県であり、それまでの受診医療機関数は2~35箇所であった。60名が上記の理由で除外され、最終的には70名が登録。36名が現在も研究分担者により診療が行われており、このうち8例は痙攣・不随意運動・呼吸停止などで家族が24時間、目を離せない状況であった(2)脳血流検査を施行した患者は41例で、38例に

異常を認め、22例で前部帯状回に相対的血流低下を認めた。(3)11例で脳槽シンチグラフィーは行われ、RIのくも膜下腔への注入3時間後の髄液の早期膀胱移行像は7/11(64%)で、6時間後の髄液漏出像は5/11(45%)で、24時間後のRI残存率低下(<20%)は7/11(64%)でみられ、24時間後のRI平均残存率は18.9%であった。

D. 考察

(1)子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者は国内の広い地域に在住していた。(2)脳血流検査は過去に平井ら(Hirai T, et al. 2016)が報告したものに一致した。(3)外傷歴のないこれらの患者について、このような結果が得られたのは、ワクチンそのものの副作用、あるいは、免疫介在性(自律神経系の異常)の可能性を考えた。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の脳障害の発生機序については、自律神経系、辺縁系、髄液循環動態など多面的な解釈と長期間のフォローが必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 平井利明, 黒岩義之. 脳脊髄液減少症における脳脊髄液の動態. 神経内科. 87:277-283, 2017.

2. 学会発表

1) Hirai T, Kuroiwa Y, Nakane S, et al. Impaired homeostasis of the autonomic nervous system and radioisotope

cisternoscintigraphic abnormality in
Japanese females vaccinated against human
papilloma virus. WCN 2017, Sep19, Kyoto.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

モデルマウスを用いた子宮頸がんワクチン接種後の神経障害の病態解析

研究分担者 中島 利博 東京医科大学医学部 教授

研究要旨

子宮頸がんワクチンは、疼痛、運動障害、高次脳機能障害、内分泌異常といった有害な副反応が世界中で報告され問題となっている。我々は同症候群をHANS と名付け、モデルマウスを作製し HANS の発症メカニズムおよび病態の解析を行っている。モデルマウスの脳を用いて組織切片を作製し発現因子の解析を行った。その結果、自己免疫疾患と深くつながりのある IL-17 の発現の上昇が示唆された。

A. 研究目的

子宮頸がんに対して開発された HPV ワクチンは感染予防に効果を示す一方で、多くの有害な副反応が世界中で報告され問題となっており、病因・病態の解明が急務とされている。その症状は疼痛、運動障害、高次脳機能障害など多岐にわたり、我々は HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) と名付けた。HANS の病因・病態を明らかにするため HPV ワクチンを用いて HANS モデルマウスを作製し、運動機能および脳の組織学的異常を示すマウスを得ている。本研究では同マウスを用いてワクチン作用機序の解析および宿主反応メカニズムの解析を行い、HANS 発症メカニズムの解明と安全性の高いワクチンの開発へとつなげる。

B. 研究方法

C57BL6 マウスに HPV ワクチンを投与し、その際に EAE を高確率で発症するために用いられる百日咳毒素 (Ptx) 処理を行い HANS モデルマウスを作製する。マウスより血液、脾臓などの免疫細胞および脳の組織を採取し、サイトカインなどの発現を測定し宿主の応答メカニズムを解析する。

(倫理面への配慮)

動物実験計画は東京医科大学 動物実験委員会に承認されている (承認番号 S-29062)。動物実験の実施にあたっては動物実験委員会の講習・認可 (H27-1087 号) のもと動物実験規定に則り、動物を適切に利用することに配慮するとともに、動物に苦痛を与えない方法によって実施している。

C. 研究結果

ワクチンを投与したマウスから脳の組織切片を採取し、自己免疫に深く関与するサイトカイン IL-17 の発現を免疫染色にて発現を調べたところ、ワクチン+Ptx 投与群では PBS を投与した投与群と比較して IL-17 を発現する細胞の増加が示唆された。

D. 考察

ワクチン投与患者の髄液で IL-17 の増加が示唆されており、本モデルマウスとの共通性が示唆された。現段階では個体数が少ない予備実験であるので、今後実験規模を大きくして検討する必要がある。また発現細胞の同定、他のサイトカインの検討も行う。

E. 結論

当研究室で開発した HANS 病態モデルマウスにおいて IL-17 の活性化が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 黒岩義之、横田 俊平、平井 利明、中島 利博、中村 郁朗、西岡 久寿樹：ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察 視床下部L1プロテインパター仮説。自律神経54 (2): 96-108,2017.

2) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K: Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV. 自律神経, 55 (1): 21-30 2018.

2. 学会発表

1) Nakajima T, Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, Nishioka K: A study on our novel murine model of

Humanpapillomavirus-associated Neuroimmunopathic Syndrome (HANS). 国際自律神経学会 ISAN2017 (2017.8.30-9.2)名古屋

2) 大西孝宏、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹：HPVワクチン関連神経免疫異常症候群（HANS）におけるoutbreak peakに関する検討。第 61 回日本リウマチ学会 総会・学術集会(2017.4.20-22) 福岡

3) 荒谷聡子：新規ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスの樹立とその病態解析。第 18 回 運動器科学研究会 (2017.9.1-2) 広島

4) 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之、臼井千恵、横田俊平、中村郁郎、西岡久寿樹、中島利博：モデルマウスを用いたヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群の病態解析。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会 (2017.10.14-15) 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

HLA genotyping : HLA 対立遺伝子と子宮頸がんワクチン接種後副反応との関連解析

研究分担者 太田 正穂 信州大学医学部内科学第 2 特任教授

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害発症に遺伝学的要因が関与するかを検討した。そのために、外来性抗原および内因性抗原提示を行い、細胞性免疫・液性免疫の惹起において重要な機能を果たし、多型性に富むヒトの組織適合性抗原 (HLA) の対立遺伝子型を対象に、副反応発症者において特定の対立遺伝子 (アレル) が関与しているかを検討した。ワクチン接種後、神経障害を示した患者群 (50名)と神経障害の発症が認められなかった患者群(30名)のHLA遺伝子頻度に有意な相違は認められなかった。また、一般健常者との間でもアレル頻度に有意な相違は見られなかった。今回の解析では子宮頸がんワクチン接種後の副作用発症に特定のHLAアレルが関与している所見は得られなかった。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害発症に遺伝学的要因が関与するかを検討した。そのために、ヒトの遺伝子で最も多型性に富む組織適合性抗原 (HLA) の対立遺伝子 (アレル) について、特定のアレルが関与するかを解析した。

B. 研究方法

子宮頸がんワクチン接種を受けた患者80名からDNAを抽出して、HLA遺伝子タイピングを行った。80名のなかで、50名は神経障害が認められ、30名は神経障害発症が認められていない。タイピング解析はPCR-rSSO (reverse sequence specific oligonucleotide, LABType HD, One Lambda社) 法とLuminex 分析機(LABScan100, Thermo Fische Scientific社)で行なった。患者群と健常者群のアレル頻度の有意差比較は、二乗検定で行った。有意差補正にはBonferroni の多重比較検定を用いた。健常者のHLA遺伝子頻度は、我々が報告した371名のデータを使用した (Tissue Antigens, 2000, 56:522-529)。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って研究を行なった。また、検査資料は被験者の個人情報とは無関係の番号を付して、対応表を作成し、連結可能匿名化をして検査した。

また、本研究は信州大学医学部倫理審査の承諾の基で行なわれた。

C. 研究結果

80名の患者について、HLAクラス 遺伝子座 (A, B, C) とクラス HLA 遺伝子座 (DRB1, DQB1, DPB1) アレルタイピングを行った。健常人の遺伝子頻度は我々(Saito等)が以前発表したデータ (Tissue Antigens, 2000:56:522-529) を用いた。今回の結果では、何れのアレル頻度において患者群と健常者群で有意差は認められなかった (Table 1)。また、子宮頸がんワクチン接種後の副反応者群、無反応者群および健常人との間で、HLAクラス , 遺伝子頻度に有意な差は認められなかった (Table 2)。以前報告されていたHLA-DPB1*05:01アレル頻度は副反応発症者患者群では42.0%、副反応陰性患者群では31.7%、健常人では36.0%であり、各群間においてアレル頻度に有意差は認められなかった。

D. 考察

今回のHLA遺伝子と子宮頸がんワクチン接種後の副作用発症に関与について、解析試料数が少なかったが、特例のアレルの影響は認められなかった。今後症状別、重症度別などを加味した多重分析が必要と考えられる。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の副作用発症に関して特定の HLA アレルとの相関は認められなかった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

Table 2 子宮頸がんワクチン接種後の副反応陽性者群と陰性者群のHLAアレル頻度

HLA-A*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
02:01	11 (11.0)	9 (15.0)	0.459
02:06	7 (7.0)	6 (10.0)	0.501
02:07	2 (2.0)	3 (5.0)	0.291
02:10	0 (0.0)	1 (1.7)	0.195
11:01	12 (12.0)	7 (11.7)	0.950
24:02	31 (31.0)	16 (26.7)	0.560
26:01	8 (8.0)	3 (5.0)	0.468
26:02	2 (2.0)	0 (0.0)	0.270
26:03	2 (2.0)	1 (1.7)	0.880
29:02	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
30:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
31:01	11 (11.0)	6 (10.0)	0.842
33:03	12 (12.0)	8 (13.3)	0.805

HLA-B*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
07:02	7 (7.0)	3 (5.0)	0.613
13:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
15:01	5 (5.0)	8 (13.3)	0.062
15:02	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
15:07	0 (0.0)	2 (3.3)	0.066
15:18	2 (2.0)	4 (6.7)	0.133
27:04	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
35:01	9 (9.0)	1 (1.7)	0.064
39:01	6 (6.0)	2 (3.3)	0.454
39:02	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
39:04	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
40:01	4 (4.0)	5 (8.3)	0.249
40:02	6 (7.0)	1 (1.7)	0.195
40:03	1 (1.0)	2 (3.3)	0.292
40:06	7 (7.0)	3 (5.0)	0.613
44:03	9 (9.0)	8 (13.3)	0.389
46:01	3 (3.0)	4 (6.7)	0.272
47:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
48:01	3 (3.0)	2 (3.3)	0.907
51:01	8 (8.0)	3 (5.0)	0.468
52:01	7 (7.0)	4 (6.7)	0.936
54:01	7 (7.0)	2 (3.3)	0.330
55:02	2 (2.0)	3 (5.0)	0.291
56:01	2 (2.0)	1 (1.7)	0.880
56:03	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
58:01	2 (2.0)	0 (0.0)	0.270
59:01	3 (3.0)	0 (0.0)	0.176
67:01	0 (0.0)	2 (3.3)	0.066

HLA-C*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
01:02	19 (19.0)	11 (18.3)	0.917
03:02	2 (2.0)	0 (0.0)	0.270
03:03	13 (13.0)	6 (10.0)	0.570
03:04	11 (11.0)	6 (10.0)	0.842
04:01	4 (4.0)	4 (6.7)	0.454
06:02	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
07:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
07:02	13 (13.0)	8 (13.3)	0.952
07:04	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
08:01	8 (8.0)	8 (13.3)	0.276
08:03	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
12:02	8 (8.0)	4 (6.7)	0.757
14:02	7 (7.0)	2 (3.3)	0.330
14:03	8 (8.0)	7 (11.7)	0.441
15:02	3 (3.0)	2 (3.3)	0.907

HLA-DRB1*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
01:01	5 (5.0)	4 (6.7)	0.658
04:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
04:03	3 (3.0)	5 (8.3)	0.134
04:04	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
04:05	13 (13.0)	3 (5.0)	0.102
04:06	2 (2.0)	5 (8.3)	0.058
04:10	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
08:02	4 (4.0)	2 (3.3)	0.830
08:03	8 (8.0)	7 (11.7)	0.441
09:01	14 (14.0)	7 (11.7)	0.672
11:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
12:01	6 (6.0)	2 (3.3)	0.454
12:02	4 (4.0)	1 (1.7)	0.412
13:01	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
13:02	11 (11.0)	8 (13.3)	0.659
14:03	3 (3.0)	1 (1.7)	0.601
14:05	2 (2.0)	3 (5.0)	0.291
14:06	0 (0.0)	1 (1.7)	0.195
14:54	6 (6.0)	1 (1.7)	0.195
15:01	6 (6.0)	2 (3.3)	0.454
15:02	8 (8.0)	4 (6.7)	0.757
16:02	0 (0.0)	2 (3.3)	0.066

HLA-DQB1*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
03:01	13 (13.0)	5 (8.3)	0.366
03:02	10 (10.0)	11 (18.3)	0.131
03:03	15 (15.0)	7 (11.7)	0.553
04:01	13 (13.0)	4 (6.7)	0.208
04:02	1 (1.0)	2 (3.3)	0.292
05:01	5 (5.0)	4 (6.7)	0.658
05:02	3 (3.0)	2 (3.3)	0.907
05:03	6 (6.0)	3 (5.0)	0.790
06:01	16 (16.0)	11 (18.3)	0.703
06:02	6 (6.0)	2 (3.3)	0.454
06:03	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
06:04	10 (10.0)	8 (13.3)	0.518
06:09	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437

HLA-DPB1*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
02:01	27 (27.0)	21 (35.0)	0.285
02:02	2 (2.0)	1 (1.7)	0.880
03:01	5 (5.0)	1 (1.7)	0.283
04:01	9 (9.0)	5 (8.3)	0.885
04:02	6 (6.0)	7 (11.7)	0.204
05:01	42 (42.0)	19 (31.7)	0.193
09:01	7 (7.0)	4 (6.7)	0.936
13:01	0 (0.0)	1 (1.7)	0.195
14:01	2 (2.0)	1 (1.7)	0.880

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する精神医学的研究

研究分担者 本田 秀夫 信州大学医学部附属病院子どものこころ診療部 准教授
研究協力者 篠山 大明 信州大学医学部精神医学教室
樋端 佑樹 信州大学医学部附属病院子どものこころ診療部

研究要旨

子宮頸がんワクチン（以下、「HPV ワクチン」）接種後に生じた神経症状に關与する可能性のある精神医学的状态について検討した。国内外の文献で HPV ワクチン接種後の症状として多く報告されていたのは、頭痛、全身倦怠感、起立性調節障害、四肢の慢性疼痛、悪心、四肢の冷感、認知機能低下、不随意運動、腹痛、めまい、四肢の振戦、消化器症状、広範囲の疼痛などであった。ワクチン接種以前にこれらの症状がなかったことを医師が直接観察できた症例がどの程度いたかは不明であった。一部の症例で、接種前から精神障害、心理的症状、かかりつけ医の頻回受診があったとの報告もあった。

HPV ワクチン接種というイベントと上記の症状発現との関係は、(1) 本当はワクチン接種以前から症状があった可能性、(2) ワクチン接種が原因で症状が出現した可能性、(3) ワクチン接種後に症状が偶然出現した可能性が考えられる。また、医学的検査で自覚症状に見合った器質的異常が検出できない場合もある。關与する可能性のある精神医学的状态として、(1) 元来の性格、発達特性、思春期心性、精神疾患の罹患などの HPV ワクチン接種前からの精神医学的状态、(2) DSM-5 の「身体症状症および関連症群」に属する精神障害群、(3) 症状発現を契機とした反応性精神疾患などが挙げられる。

多くの患者は精神疾患よりは身体疾患の病名を受け入れやすい。いったん身体疾患と告知された患者に新たに精神面の治療を実施することはきわめて困難である。したがって、HPV ワクチン接種以前には確実に症状がなかったと客観的に確認でき、接種後にはじめて症状が出現したことが明白で、症状を裏付ける客観的な検査所見が存在する場合以外では、症状が身体疾患であると安易に結論づけるべきでない。

A. 研究目的

HPV ワクチンを接種した人たちの一部で、接種後より頭痛、全身倦怠感、立ちくらみなどの自律神経障害を示唆する症状の出現が報告されている。これらの症状は、必ずしも客観的な器質的異常が明確とはいえない場合もあるため、HPV 接種との因果関係を安易に述べることは慎重でなければならない。

本分担研究では、子宮頸がんワクチン（以下、「HPV ワクチン」）接種後に生じた神経症状に關与する可能性のある精神医学的状态について検討した。

B. 研究方法

当院では、HPV ワクチン接種後の神経症状を呈した症例が直接当診療部を受診することがなく、アクセスできたのは神経内科等の集計データ等のみであった。そこでこれらも含め、HPV ワクチン接種後に生じる神経症状について記載された国内外の文献を検索し、症状をリストアップした。次に、それらの症状に關与する可能

性のある精神医学的状态を列挙し、HPV ワクチン接種というイベント、神経症状、および精神医学的状态の間にどのような関連のしかたがあり得るかを考察した。

（倫理面への配慮）

他科の集計データおよび文献考察を中心とする研究であり、患者を直接対象とはしていない。

C. 研究結果

PubMedで検索した結果、海外の文献では以下のものが挙げられた。

デンマークでは、HPV ワクチン接種後の副反応と考えられる症状として起立性調節障害、重度の頭痛、過度の疲労、認知機能障害、消化器症状、広範囲の疼痛などを有する 53 例が報告された¹⁾。さらに、HPV ワクチン接種後に起立性調節障害を発症して受診した 35 名の女性のうち 60% が体位性頻脈症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome: POTS) の診断基準を満たした²⁾。一方、デンマークとスウ

エーデンの 10-17 歳の女性における大規模な研究では、約 300,000 名の HPV ワクチン接種者と約 700,000 名のコントロールを比較し、HPV ワクチン接種 180 日後における自己免疫系疾患、神経系疾患、静脈血栓塞栓症が HPV ワクチン接種と関連することを示すエビデンスは得られなかった³⁾。同様に、デンマークとスウェーデンの 18-44 歳の女性 3,000,000 名以上を調べた研究では、HPV ワクチン接種による自己免疫系疾患、神経系疾患の有意な増加は認めなかった⁴⁾。また、デンマークの HPV ワクチン接種者 1,496 名と未接種者 7,480 名を比較した研究では、HPV ワクチン接種後の副反応が疑われた女性では、HPV ワクチン接種前から精神障害、心理的症状、かかりつけ医の頻回受診があったことが明らかとなっている⁵⁾。

表1に、これらのリストに本研究班の研究代表者である池田の調査を加えたものを示す⁶⁾。

D. 考察

海外の大規模疫学調査からは、HPV ワクチン接種後に自己免疫系疾患、神経系疾患の有意な増加は認められていない。公衆衛生学的観点からいえば、HPV ワクチン接種は子宮頸がんを予防するエビデンスがある一方で、自己免疫系疾患、神経系疾患のリスクを高めるエビデンスは今のところない、ということになる。

一方、疫学的手法は、ごく一部に発生する個別の事象を検討するのには向いていない。集団として見た時に統計学的に数が増えていないからといって、ワクチン接種と因果関係のある神経症状が一切ないと断言するわけにもいかない。このため、日常の臨床では、HPV ワクチン接種後になんらかの症状が発現したという訴えの症例が外来を訪れたときに、ワクチン接種と症状発現とがどのような関係にあるのかを慎重に検討しなければならない。

精神医学的な視点も入れながら HPV ワクチン接種というイベントと症状発現との関係を整理すると、以下のように場合分けできる。

1. 医学的検査で症状に見合った器質的異常が検出できた場合

以下の3通りの可能性が考えられる。

まず、本当はワクチン接種以前から症状があったが、ワクチン接種後に症状を患者が自覚したという可能性である。この場合、「ワクチン接種が原因で発症した」と患者が思い込む可能性がある。

次に、ワクチン接種が原因で症状が出現した可能性である。この場合、精神医学的要因は発

症の原因とはならないが、自覚症状に何らかの修飾を加える可能性はある。

最後に、ワクチン接種後に症状が偶然出現した可能性である。この場合、「ワクチン接種が原因で発症した」と患者が思い込む可能性がある。

2. 医学的検査で自覚症状に見合った器質的異常が検出できない場合

器質的異常の重症度の割に自覚症状が強すぎる、あるいは社会的機能低下が大きすぎる場合、なんらかの精神医学的要因を検討する必要がある。関与する可能性のある精神医学的状态として、以下の可能性が挙げられる。

まず、HPV ワクチン接種前からの精神医学的状态である。たとえば、元来の性格、発達特性、思春期心性、精神疾患の罹患などが考えられる。

次に、DSM-5 の「身体症状症および関連症群」に属する精神障害群である。身体症状症、病氣不安症、変換症（機能的神経症状症）、他の医学的疾患に影響する心理的要因、作為症などが考えられる。

最後に、症状発現を契機とした反応性精神疾患である。急性ストレス障害、適応障害などが考えられる。

E. 結論

多くの患者は精神疾患よりは身体疾患の病名を受け入れやすい。いったん身体疾患と告知された患者に新たに精神面の治療を実施することはきわめて困難である。したがって、HPV ワクチン接種以前には確実に症状がなかったと客観的に確認でき、接種後にはじめて症状が出現したことが明白で、症状を裏付ける客観的な検査所見が存在する場合以外では、症状が身体疾患であると安易に結論づけるべきでない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

参考文献

- 1) Brinith L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. Dan Med J. 62:A5064, 2015.
- 2) Brinith LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. Vaccine 33:2602-5, 2015.
- 3) Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ 347: f5906, 2013.
- 4) Hviid A, Svanström H, Scheller NM, Grönlund O, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. J Intern Med 283: 154-165, 2018.
- 5) Lützen TH, Bech BH, Mehlsen J, Høstrup Vestergaard C, Krogsgaard LW, Olsen J, Vestergaard M, Plana-Ripoll O, Rytter D. Psychiatric conditions and general practitioner attendance prior to HPV vaccination and the risk of referral to a specialized hospital setting because of suspected adverse events following HPV vaccination: a register-based, matched case-control study. Clin Epidemiol 9:465-473, 2017.
- 6) 池田修一：子宮頸がんワクチン関連の神経症候とその病態。神経治療 33:32-39, 2016.

表 1 . HPV ワクチン接種後の神経症状に関する国内外の文献

報告者	年	研究デザイン	症 状
Arnheim-Dahlström L et al.	2013	疫学研究	HPV ワクチン接種 180 日後における自己免疫系疾患, 神経系疾患, 静脈血栓塞栓症が HPV ワクチン接種と関連することを示すエビデンスは得られなかった
Brinith L et al.	2015	53 症例の検討	起立性調節障害, 重度の頭痛, 過度の疲労, 認知機能障害, 消化器症状, 広範囲の疼痛
池田	2016	98 症例の検討	頭痛, 全身の疲労, 起床困難, 四肢の筋力低下, 四肢の痛み, 悪心, 下肢の冷感, 学習の障害, 起立性失神, 不随意運動, 関節痛, 腹痛, めまい, 四肢振戦
Lützen TH et al.	2017	疫学研究	HPV ワクチン接種後の副反応が疑われた女性では, HPV ワクチン接種前から精神障害, 心理的症状, かかりつけ医の頻回受診があった
Hviid A et al.	2018	疫学研究	HPV ワクチン接種による自己免疫系疾患, 神経系疾患の有意な増加は認めなかった

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良：2017 年度当科受診例のまとめ

研究分担者 楠 進 近畿大学医学部神経内科 教授

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後に体調不良をきたした症例について、2017年度における当科での診療経験をまとめた。子宮頸がんワクチン接種後の体調不良を訴える症例の症状は多様であり、ワクチン接種後から症状出現までの期間も様々である。またワクチン接種以前から精神的・身体的体調不良のみられる場合もあった。子宮頸がんワクチン接種と体調不良の関連については、症例を蓄積するとともに、疫学的検討を含めて詳細な検討を行うことが必要である。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良について、2017年度における当科の経験をまとめる。

B. 研究方法

子宮頸がんワクチン接種後に体調不良をきたし、2017年4月～2018年2月に当科に紹介された3例について、外来カルテをしらべて臨床的特徴を検討した。

(倫理面への配慮)

通常の診療の記録を後方視的に検討したものであり、倫理面の問題は無いと判断した。個人情報保護には特段の配慮を行った。

C. 研究結果

患者は3名の女性で、年齢は20歳、17歳、27歳(それぞれ症例1, 2, 3) 症状出現は子宮頸がんワクチン接種後6ヶ月、2年、5年である。症例1は、下肢優位の四肢筋力低下であり、Babinski徴候が陽性であるが、spasticityや膀胱直腸障害はみられず、無意識の動作は比較的スムーズに可能であった。また仰臥位・腹臥位ともに、左右どちらの下肢も持ち上げられないが、対側の下肢の下向きの力は十分に認められた。言語療法士の学校に通っており、精神科受診で感情失禁や退行現象などを指摘されたこともある。頭部や脊髄のMRIでは明らかな所見なし。症例2は、左耳の難聴と左視野の狭窄があり、身体各所の痛みあり。神経学的診察では特記すべき所見はみられず、頭部MRIでも特記すべき異常なし。針治療で視野障害が改善すること。また視野障害出現前にリストカット

があり精神科受診している。症例3は、9か月前に風邪をひいた後の眼球運動障害と嚥下障害および頸部および四肢筋力低下があったとのことで当科紹介された。13歳頃から精神科受診し、適応障害、解離性障害などと診断されて入退院を繰り返していた。22歳時には精神科入院時に全身が硬直して歩けなくなったことがあり、上記発症はその後のリハビリ中のできごとであった。当科受診時に眼球運動障害はみられず、頸部筋力低下および四肢の軽度の筋力低下がみられた。

D. 考察

症例1は何らかの器質的障害が存在する可能性は否定できないが、心理的要因の可能性も考えられた。その他の2症例はいずれも精神科的要因が強いと考えられた。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良には、さまざまな要因が考えられる。疫学的検討を含めた今後の詳細な検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴および治療法の検討

研究分担者 神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

研究要旨

子宮頸癌ワクチンの接種後に多彩な副反応が出現し、日常生活や学校生活に支障をきたす例が報告され、社会的関心が高くなっている。本研究では当院に来院した症例について、その臨床像の特徴と免疫治療の可能性について検討した。対象は子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え、2013年10月～2018年12月の期間に当科を受診した14例（全例女性）で、受診時の年齢は15歳～22歳であった。子宮頸癌ワクチンとして11例がサーバリックス®、3例はガーダシル®を接種されていた。症状出現は接種当日～36ヵ月後であり、14例中11例で何らかの疼痛（関節痛3例、頭痛7例、腹痛1例）があり、全身倦怠感4例でみられた。3例で筋力低下や感覚障害の神経所見を認めたが、その他の症例では他覚的な神経所見の異常ははっきりしなかった。14例中1例では、下記の通り免疫治療を行った。

（症例）18歳時にサーバリックスを接種し、接種当日から関節痛、微熱、全身倦怠感がみられた。疼痛は変動しながらも続き、2回目の接種後から関節痛は全身に拡大し、疼痛が著明であるため歩行不能となった。各種検査では自律神経障害を示唆する所見は認めなかった。末梢神経伝導検査ではF波を含め異常はなかったが、針筋電図では近位筋優位に高振幅のMUPがみられかつ干渉が不良であり、再支配を伴った神経原性変化と考えられた。頭部および脊髄造影MRIでは異常はみられなかった。血液検査では炎症反応の上昇はなかった。脳脊髄液検査で蛋白の上昇が認められた。血清中、脳脊髄液中ともにGluR抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し、ステロイドパルス1クール、その後トリプトファンカラムを2次カラムに使用した免疫吸着療法を3クール施行した。治療により痛みは半分程度になり、短距離の歩行が可能となった。アザチオプリンの内服を追加したが、約3ヵ月で疼痛が再燃し、定期的に免疫吸着療法を施行することで寛解を維持している。子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体であり、その性状は多彩であった。各種検査から免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在し、寛解状態の維持のためには定期的な免疫吸着療法が必要であった。

A. 研究目的

子宮頸癌ワクチンの接種後に多彩な副反応が出現し、日常生活や学校生活に支障をきたす例が報告され、社会的関心が高くなっている。本研究では診断、治療を目的として当院に来院した症例について、その臨床像の特徴と免疫治療の可能性について検討した。

B. 研究方法

子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え、2013年10月～2018年3月の期間に当科を受診した14例（全例が女性）において、自覚症状の内容および神経学的所見を確認した。

（倫理面への配慮）

症例のプライバシーが損なわれることがないよう、十分に配慮して情報の分析を実施した。

C. 研究結果

受診時の年齢は15歳～22歳であった。子宮頸癌ワクチンとして11例がサーバリックス®、3例はガーダシル®を接種されていた。発症は接種当日～36ヵ月後であり、症状としては14例中11例で何らかの疼痛（関節痛3例、頭痛7例、腹痛1例）の訴えがありもっとも多かった。9例で学校生活に支障があった。3例で筋力低下や感覚障害などの神経所見を認めたが、その他の症例では他覚的な神経所見の異常は明らかではなかった。14例中1例では下記の通り免疫治療を行った。

（症例）23歳女性。18歳時にサーバリックスを接種し、接種当日から関節痛、微熱、全身倦怠感がみられた。疼痛は変動しながらも続き、2回目の接種後から関節痛は全身に拡大し、疼痛が著明であるため歩行不能となった。各種検査では自律神経障害を示唆する所見は認めなかった。末梢神経伝導検査ではF波を含め異常はなかつ

たが、針筋電図では近位筋優位に高振幅のMUPがみられかつ干渉が不良であり、再支配を伴った神経原性変化と考えられた。頭部および脊髄造影MRIでは異常はみられなかった。血液検査では炎症反応の上昇はなかった。脳脊髄液検査で蛋白の上昇が認められた。血清中、脳脊髄液中ともにGluR抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し、ステロイドパルスを1クール、その後トリプトファンカラムを2次カラムにした免疫吸着療法を3クール施行した。治療により痛みはVASスコアで半分程度になり、短距離の歩行が可能となった。アザチオプリンの内服を追加したが、約3ヵ月で疼痛が再燃し、定期的に免疫吸着療法を施行することで寛解を維持している。

D. 考察

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体であり、その性状は多彩であった。神経学的所見で他覚的な異常がみられることは少ない一方で、脳脊髄液蛋白の上昇やGluR抗体の存在から免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在した。寛解状態の維持のためには定期的な免疫吸着療法が必要であった。

E. 結論

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応の中には、免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状と病態の解析、治療法の検討

研究分担者 高嶋 博 鹿児島大学神経内科 教授

研究要旨

近年子宮頸がんワクチン接種後に局所疼痛、関節痛、発熱などが継続し、その後運動障害、不随意運動、てんかん、感覚障害、思考能力の低下、学校への登校困難などが報告されている。当科を受診した患者についてその臨床的特徴と推測される病態、治療効果についてまとめた。これらの患者の多くが何らかの自己抗体陽性であり、SPECT検査では大脳の多発性の血流低下を認め、皮膚生検では表皮内の自律神経線維密度が低下していた。このことから自己免疫性機序が推定され、ワクチンのアジュバント効果等による影響、特に血液脳関門を通過して中枢神経や自律神経障害を来している可能性を考えた。治療として、免疫吸着療法を行ったところ約半数で効果を認めた。今後のさらなる疫学的調査の継続と病態の解明、有効な治療法の開発、また発症に関連する因子などの解明が必要である。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後に体中の痛みや自律神経症状、運動障害、精神症状、記憶学習障害などの多彩な神経症状が出現する例があることが知られている。本疾患に特徴的な臨床症状、検査所見を明らかにし、その病態や有効な治療法についても検討する。

B. 研究方法

2012年～2017年に当科を受診した58名の子宮頸がんワクチン接種後の神経障害患者（12～24歳）を対象に、その臨床症状、各種抗体の出現の有無、画像検査、高次脳機能検査、皮膚生検での表皮内神経線維密度、治療効果などを検討した。

（倫理面への配慮）

これらの実験に使用する DNA 検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、使用目的(遺伝性神経疾患の遺伝子診断検査、研究目的での原因検索の施行および厳重な保存)について患者または家族全員に十分に説明し、文書で遺伝子検査、免疫検査、カルテ情報の収集、結果発表に関する同意を得ている。

C. 研究結果

90%以上の患者で頭部、四肢体幹の非特異的な疼痛を認めた。48%以上で記憶障害、不隠などの高次脳機能障害や精神症状、67%以上で倦怠感、起立性低血圧、POTS、発汗障害、発作性頭痛などの自律神経症状、76%以上で脱力な

どの運動障害を認め、52%以上で睡眠障害などの内分泌症状を認めた。測定した患者の38%で何らかの抗ガングリオシド抗体が陽性だった。測定した患者の27%で抗ganglionic AChR抗体が陽性であり、その内89%では何らかの自律神経症状を認めた。84%(19例中16例)の患者で髄液GluR抗体が陽性だった。その他の自己抗体は抗TPO抗体、抗サイログロブリン抗体、PR3-ANCA、抗NMDA-NR2抗体、抗GluR抗体、抗カルジオリピン抗体、抗Ach-R抗体などが見られた。皮膚生検では66%(29例中19例)の患者で表皮内神経線維密度の低下を認めた。SPECTでは70%(37例中26例)の患者で大脳に多発性の血流低下部位を認めた。頭部MRIでは2例の患者で大脳白質の散在性の病変を認めた。上記自己抗体の存在や脳血流¹²³I-IMP-SPECT所見から病態として、自己抗体が関わる慢性炎症性再発性脳炎が想定されたため、類似病態のAQP4抗体陽性の視神経脊髄脳炎に準じて治療を行った。治療はステロイド治療、免疫吸着療法を主体で行った。ステロイド治療の効果は限定的で、満足する治療効果は得られなかったが、改善をみる例もあった。免疫吸着療法は、施行した23例中13例で明らかな効果を認め日常生活に復帰できた。しかし10例では効果が見られないか、一時効果が見られても再燃して増悪するなど難治であった。近年発症後5年を経過してからの来院の例もあり、発症して長期例の治療反応性は限定的である。また患者の新規発生は、平成27年からは急激に減少していた。

D. 考察

臨床症状では頭痛を含む疼痛がほぼすべての症例でみられ、次いで運動症状、高次機能障害や精神症状、自律神経症状が多くみられた。脳炎・脳症が症状の主体と考えられた。症状の組み合わせによって多彩な臨床徴候を示すが、一定の傾向がみられている。多くの患者血清で通常健常者ではみられない頻度で自己抗体が検出された。病態としては視床下部を中心とする大脳や脳幹の障害が、自己免疫的に発生している可能性が高い。運動障害については、運動異常の運動開始時のプログラミング障害が疑われる症状がみられることから、補足運動野が制御する運動ループの障害の可能性が示唆された。皮膚生検で表皮内の自律神経線維密度の低下を認める例が多くみられたことから、末梢での自律神経障害の存在も示唆された。また画像検査では脳 SPECT にて多くの患者で大脳皮質の多発性の脳血流低下を認めたが、MRI では異常所見を認めないことが多く、このことが患者を正しく診断できない要因となっていると考えられた。MRI では捉えられないような微小な病変が想定され、今後はより感度の高い脳内神経炎症を可視化するための PET 検査などの導入も考慮される。治療については増悪期においてはステロイドの有効性は低く、免疫吸着療法が最も有効性が高かった。しかし治療終了後に症状が再燃するケースが多く存在し、維持療法としてアザチオプリンを投与した。アザチオプリンに忍容性が乏しく、継続できなかった群では再燃しやすい傾向がみられた。

すでに発症してから長期経過している例が多く、IAPP を中心とした治療への反応が悪くなる傾向にある。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後に神経障害を発症した患者の病態の本態は自己免疫脳症と末梢での自律神経障害と考えられた。治療については免疫吸着療法とアザチオプリンの有効性が示唆されたが、基本的には難治で再燃性の病態であり繰り返しの治療が必要であった。さらなる有効で安全な治療法の開発が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 荒田 仁, 高嶋 博 【内科診療に潜む脳炎・脳症】自己免疫性脳症を見極めるための神経徴候

(解説/特集) 日本内科学会雑誌 (0021-5384)106 巻8号Page1542-1549 (2017.08)

2) 牧 美充, 高嶋 博 自己免疫性脳症のスペクトラムとびまん性脳障害の神経症候学(総説) BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 (1881-6096)69巻10号 Page1131-1141 (2017.10)

3) 高嶋 博 Letter to the Editor 神経治療学 Vol34 4 (2017) 472-473

2. 学会発表

1) 荒田 仁, 高嶋 博
Clinical analysis of Neurological symptoms in the patients with HPV vaccination
第 58 回日本神経学会学術大会 京都 2017 年 9 月 18 日

2) 荒田 仁, 高嶋 博
子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の症状、病態、疫学についての臨床的検討
第 35 回日本神経治療学会総会 大宮 2017 年 11 月 16 日

3) 高嶋 博
子宮頸がんワクチンに関連した自己免疫脳症
第 35 回日本神経治療学会総会 大宮 2017 年 11 月 18 日

4) 高嶋 博 身体表現性障害と鑑別になる自己免疫性脳炎の診断と治療の実際 第 22 回 日本心身医療学会総会 鹿児島 2017 年 11 月 12 日

5) 高嶋 博 日常診療によくみられる自己免疫脳症の診察ポイントと治療の実際 第 29 回日本神経免疫学会集会 札幌市 2017 年 10 月 7 日

6) Hiroshi Takashima Autoimmune encephalopathy and autonomic failure after human papilloma virus vaccination in JAPAN ISAN2017・JSNR2017 September 1, 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
無し							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, <u>Ikeda S</u>	Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan	Drug Saf	20	1219-1229	2017
尾澤一樹、木下朋実、日根野晃代、関島良樹、 <u>池田修一</u>	子宮頸がんワクチンの接種後の末梢性交感神経障害の検討	自律神経	54	119-123	2017
<u>平井利明</u> , 黒岩義之	脳脊髄液減少症における脳脊髄液の動態	神経内科	87	277-283	2017
黒岩義之、横田俊平、 <u>平井利明</u> 、 <u>中島利博</u> 、中村郁朗、西岡久寿樹	ヒト・パピローマ・ウィルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察：視床下部L1プロテインのパチー仮説	自律神経	54	96-108	2017
荒田 仁、 <u>高嶋 博</u>	【内科診療に潜む脳炎・脳症】自己免疫性脳症を見極めるための神経徴候	日本内科学会雑誌	106(8)	1542-1549	2017
牧 美充、 <u>高嶋 博</u>	自己免疫性脳症のスペクトラムとびまん性脳障害の神経症候学	BRAIN and NERVE	69(10)	1131-1141	2017
Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, <u>Nakajima T</u> , Nishioka K	Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV	自律神経	55	21-30	2018